

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 74 36773

(54) **Bis-sulfamides dérivés de la benzyl-5 pyrimidine.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **C 07 D 239/44; A 61 K 31/505.**

(22) Date de dépôt **6 novembre 1974, à 14 h 3 mn.**

(33) (32) (31) **Priorité revendiquée :**

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande **B.O.P.I. — «Listes» n. 23 du 4-6-1976.**

(71) **Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, 75116 Paris.**

(72) **Invention de : Robert Aries.**

(73) **Titulaire : Idem (71)**

(74) **Mandataire :**

2290431

La présente invention se rapporte à des nouveaux sulfamides dérivés de la benzylpyrimidine et caractérisés en ce qu'il comportent deux restes sulfanilamido.

On connaît diverses sulfapyrimidines utiles contre les infestations parazitaires, comme, par exemple, la sulfadiazine, dans laquelle le cycle pyrimidinique n'est pas substitué autrement que par le reste sulfanilamido, la sulfamérazine qui porte un reste méthyle, la sulfamidine et la sulfisamidine qui portent deux restes méthyle, le sulfalène qui porte un reste méthoxy, la sulfaméthoxine et la sulfadoxine qui portent deux restes méthoxy et la sulfabromométhazine qui porte un atome de brome et deux restes méthyle. On a décrit aussi, dans le brevet français n° 1514738 de J.R. GEIGY S.A., des sulfapyrimidines portant un à trois substituants divers.

Il n'a jamais été cité, à la connaissance de la Demanderesse, de dérivé de la benzylpyrimidine portant deux restes sulfanilamido.

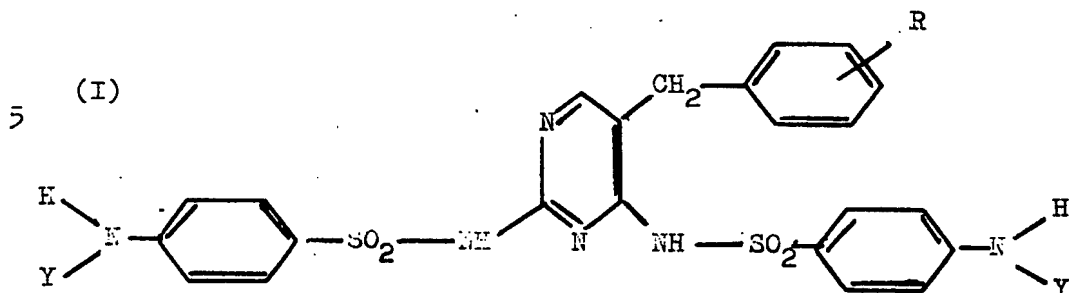
Les diamino-2,4 benzyl-5 pyrimidines possèdent des remarquables propriétés antibactériennes et antimalariennes qui ont été décrites dans de nombreux brevets (brevets français n° 1030062, 1098394, 1242834, 1266428, 1292920, 1518635 et 1536204 de WELCOME FOUNDATION Ltd; brevet français n° 1459417 de HOFFMANN LA ROCHE & Cie). L'un de ces composés est connu sous le nom de Triméthoprim et des propriétés anti infectieuses ont fait l'objet de nombreuses publications (J. Clin. Pharmacol., 1967, 7, 336; Proc. Int. Congr. Biochem., Moscou, 1961, 9, 223; J. Amer. Med. Ass., 1968, 203, 476; J. Infect. Dis., 1973, 128, S-433 et S-478); une des principales caractéristiques de ce composé et de ses analogues est son pouvoir de potentialisation des sulfamides (brevet britannique n° 1347472 de WELCOME FOUNDATION Ltd; J. Amer. Med. Ass., 1968, 203, 476; Klin. Pharmakol. pharmakother., Zweite, Ueberarbeitete Erweiterte Auflage, Kiemmerle Ed, Munich, 1973, p. 816).

Deux analogues du triméthoprim sont connus sous les noms de Diavéridine et Ormétrprim.

Il a maintenant été trouvé par la Demanderesse que certains dérivés bis-sulfamidés de ces benzyl-5 pyrimidines présentaient souvent des propriétés anti-infectieuses supérieures à celles des diamines correspondantes et à celles de leurs mélanges avec les sulfamides connus.

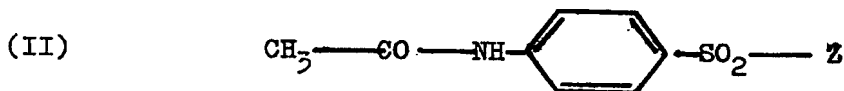
L'invention vise donc les sulfanilamides définis par la

Formule I

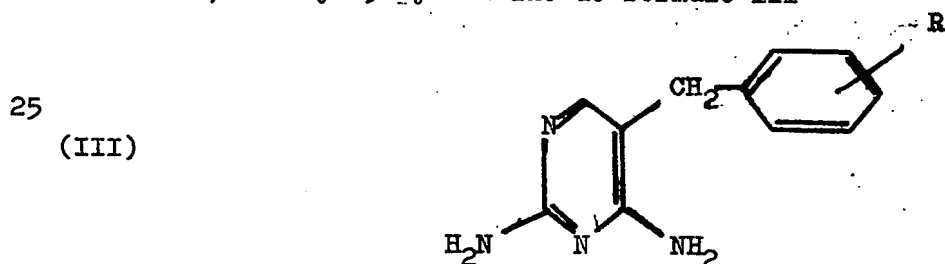


10 dans laquelle R représente une à quatre substitutions facultatives choisies parmi les restes alcoyles légers, alcoxy légers et nitro et les atomes halogènes; Y représente un atome d'hydrogène ou un reste acétyle.

L'invention vise aussi un procédé de fabrication desdits sulfa-
15 nilamidos suivant lequel on fait agir un halogénure d'acétamido-4 benzène-sulfonyle de formule II



dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome, sur une
diamino-2,4 benzyl-5 pyrimidine de formule III



30 dans laquelle R est comme il est dit pour la formule I. Dans un deuxième temps, on peut remplacer le reste acétyle par un atome d'hydrogène par l'action d'un agent d'hydrolyse.

La première phase du procédé, qui conduit à des composés de
formule I dans laquelle Y est un reste acétyle, est préférablement
35 conduite en présence d'un agent accepteur d'acide tel qu'une base azotée tertiaire ou un hydroxyde ou carbonate alcalin ou alcalino-terreux. On opère, préférablement dans un liquide inerte envers les réactifs en présence comme, par exemple, un hydrocarbure, un hydrocarbure halogéné, un éther-oxyde, un hétérocycle oxygéné, une
40 cétone, une base azotée tertiaire, un sulfoxyde ou un N,N-dial-

coylcarboxamide.

Pour l'hydrolyse, deuxième phase de l'opération, on utilise un acide minéral fort, en solution aqueuse ou alcoolique, comme, par exemple, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique. On peut aussi réaliser l'hydrolyse par une base alcaline forte, telle que la soude ou la potasse, en neutralisant ensuite celle-ci par addition d'un acide.

Quelques exemples de préparation sont donnés ci-après dans l'unique but d'illustrer l'invention et sans qu'il en résulte de limitation.

Exemple 1

Bis (N-acétylsulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-5 pyrimidine

Dans 5 litres de chlorure de méthylène anhydre, on introduit 144,5 grammes (0,5 mole) de diamino-2,4 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-5 pyrimidine et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine; on ajoute 234 grammes (1 mole) de chlorure d'acétamido-4 benzène-sulfonyl et abandonne, en agitant à la température ambiante, jusqu'au lendemain. On porte alors au reflux qu'on maintient pendant quatre heures puis on élimine le chlorure de méthylène dans un évaporateur rotatif en terminant sous pression réduite. On lave le résidu plusieurs fois à l'eau froide pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis sèche dans une étuve ventilée. On peut recristalliser dans l'éthanol aqueux.

Exemple 2

Bis (sulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-5 pyrimidine

A 2 litres d'éthanol absolu, on ajoute 400 millilitres d'acide chlorhydrique concentré et 100 grammes de bis (N-acétylsulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-5 pyrimidine. On porte au reflux pendant 3 heures, refroidit et neutralise par addition d'ammoniaque. On distille environ 2 litres et laisse refroidir. On sépare le composé formé par filtration; on lave à l'eau froide et sèche dans une étuve ventilée. On peut recristalliser dans l'éthanol aqueux.

En opérant successivement comme dans les exemples 1 et 2 et en utilisant une autre diamino-2,4 benzylpyrimidine de formule III, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis (sulfanilamido)-2,4 benzyl-5 pyrimidine

Bis (sulfanilamido)-2,4 (chloro-4 benzyl)-5 pyrimidine

Bis (sulfanilamido)-2,4 (fluoro-4 benzyl)-5 pyrimidine

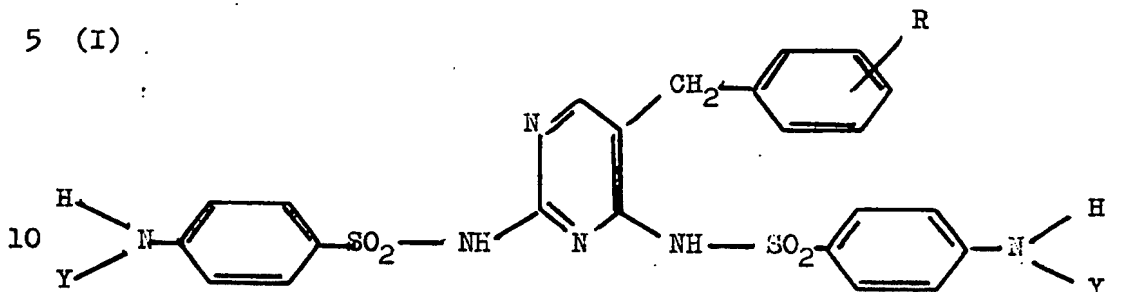
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (bromo-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (nitro-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (méthyl-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthyl-4 benzyl)-5 pyrimidine
 5 Bis (sulfanilamido)-2,4 (butyl-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (méthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (isopropoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (propoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 10 Bis (sulfanilamido)-2,4 (butoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,4 bromo-5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-4,5 méthyl-2 benzyl)-5 pyrimidine
 15 dine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-3,4,6 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-2,4,5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (tétraméthoxy-2,3,4,6 benzyl)-5 pyrimidine
 20 Bis (sulfanilamido)-2,4 (tétraméthoxy-2,3,4,5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthyl-2,5 méthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-4,5 éthyl-2 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-4,5 bromo-2 benzyl)-5 pyrimidine
 25 Bis (sulfanilamido)-2,4 (chloro-5 diméthyl-4,6 méthoxy-2 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (trichloro-2,4,5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (triméthyl-2,4,5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (chloro-5 méthoxy-2 benzyl)-5 pyrimidine
 30 Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthoxy-3 méthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthoxy-3 méthoxy-4 bromo-5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,5 éthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 35 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,5 propoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,5 butoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthoxy-4 méthoxy-3 benzyl)-5 pyrimidine
 40 Bis (sulfanilamido)-2,4 (sec.butoxy-4 méthoxy-3 benzyl)-5

pyrimidine

Bis (sulfanilamido)-2,4 (bromo-6 butoxy-4 méthoxy-3 benzyl)-5
pyrimidine

REVENDICATIONS

1. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule I



dans laquelle R représente une à quatre substitutions facultatives choisies parmi les restes alcoyles légers, alcoxy légers et nitro et les atomes halogènes; Y représente un atome d'hydrogène ou un

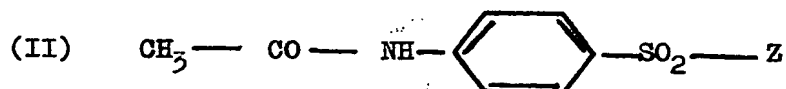
15 reste acétyle.

2. Produit industriel conforme à la revendication 1 constitué par la Bis (N-acétylsulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-5 pyrimidine.

4. Produits industriels conformes à la revendication 1 constitués par les composés suivants :

- Bis (sulfanilamido)-2,4 benzyl-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (chloro-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (fluoro-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (bromo-4 benzyl)-5 pyrimidine
- 25 Bis (sulfanilamido)-2,4 (nitro-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (méthyl-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthyl-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (butyl-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (méthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
- 30 Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (isopropoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (propoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (butoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,4 benzyl)-5 pyrimidine
- 35 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,4 bromo-5 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,4 méthyl-2 benzyl)-5 pyrimidine
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-3,4,6 benzyl)-5 pyrimidine
- 40 Bis (sulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-2,4,5 benzyl)-5 pyrimidine

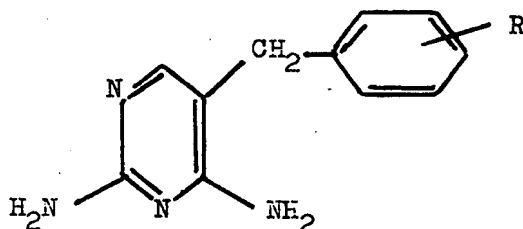
- Bis (sulfanilamido)-2,4 (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (tétraméthoxy-2,3,4,6 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (tétraméthoxy-2,3,4,5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthyl-2,5 méthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 5 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-4,5 éthyl-2 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-4,5 bromo-2 benzyl)-5 pyrimidine
 10 Bis (sulfanilamido)-2,4 (chloro-5 diméthyl-4,6 méthoxy-2 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (trichloro-2,4,5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (triméthyl-2,4,5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (chloro-5 méthoxy-2 benzyl)-5 pyrimidine
 15 Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthoxy-3 méthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthoxy-3 méthoxy-4 bromo-5 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,5 éthoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 20 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,5 propoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (diméthoxy-3,5 butoxy-4 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (éthoxy-4 méthoxy-3 benzyl)-5 pyrimidine
 25 Bis (sulfanilamido)-2,4 (sec.butoxy-4 méthoxy-3 benzyl)-5 pyrimidine
 Bis (sulfanilamido)-2,4 (bromo-6 butoxy-4 méthoxy-3 benzyl)-5 pyrimidine
 5. Procédé de fabrication des composés conformes à la revendication 1 consistant à faire agir un halogénure d'acétamido-4 benzène-sulfonyle de formule II



35

dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome, sur une diamino-2,4 benzyl-5 pyrimidine de formule III

5



dans laquelle R est comme il est dit pour la formule I. Dans un deuxième temps, on peut remplacer le reste acétyle par un atome d'hydrogène par l'action d'un agent d'hydrolyse.

6. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé en ce qu'il est ajouté un accepteur d'acide dans le milieu réactionnel au cours de la première phase.

7. Procédé conforme à la revendication 6 caractérisé en ce que l'accepteur d'acide est choisi parmi les bases azotées tertiaires et les hydroxydes et carbonates alcalins et alcalinotérreux.

8. Procédé conforme à la revendication 7 caractérisé en ce que l'accepteur d'acide est la triéthylamine.

9. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé en ce que l'agent d'hydrolyse est un acide minéral fort, celui-ci étant ensuite neutralisé.

10. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé en ce que l'agent d'hydrolyse est une base alcaline forte, celle-ci étant ensuite neutralisée.

25